

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-217787

(43)公開日 平成8年(1996)8月27日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 15/252			C 0 7 H 15/252	
A 6 1 K 31/70	ADU		A 6 1 K 31/70	ADU
	AGB			AGB

審査請求 未請求 請求項の数6 OL (全 13 頁)

(21)出願番号 特願平7-26370

(22)出願日 平成7年(1995)2月15日

(71)出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72)発明者 宇田川 周子

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 安藤 孝

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 福安 春海

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 脂溶性アントラサイクリン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 アドリアマイシンの脂溶性プロドラッグ誘導体を提供する。

【構成】 アドリアマイシンの14位、3'位、あるいはまた4'位に、脂溶性基を付与したアントラサイクリンの脂溶性プロドラッグ誘導体。これらは、リピオドールなどの合成脂質や大豆油などの植物性脂質に良く混和するかまたは溶解する。したがって、脂質成分と共に、混和または溶解状態の形で投与することができ、例えば、リピオドールとともに動注療法に適用できる。またさらに、本発明誘導体をリポソーム、リピッドマイクロスフェア（またはリピッドエマルジョン）、リピッドナノスフェア、可溶化ミセルやミセルなどの微細なキャリアーに高い封入率で包含させることができ、薬物複合体の水溶液として投与することが可能である。

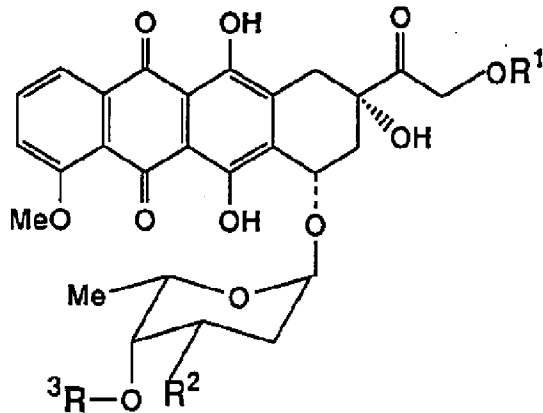
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

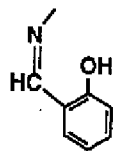
【化1】



(I)

【式中、R<sup>1</sup> は炭素数12～24の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基を表し、R<sup>2</sup> は式 (I I) 、

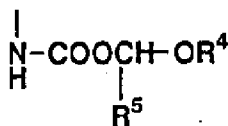
【化2】



(I I)

式 (I I I)

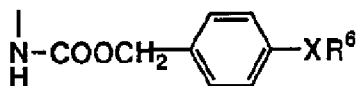
【化3】



(I I I)

【式中 (I I I) 中、R<sup>4</sup> は炭素数2～24の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基を表し、R<sup>5</sup> は水素原子またはメチル基を表す】または式 (I V)

【化4】



(I V)

【式中 (I V) 中、R<sup>6</sup> は炭素数2～24の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基を表し、Xは硫黄原子または酸素原子を表す】のいずれかを表し、R<sup>3</sup> は水素原子、テトラヒドロピラニル基もしくは炭素数2～24の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基を表す】で表されるアントラサイクリン脂溶性誘導体。

【請求項2】 R<sup>1</sup> が炭素数12～20の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R<sup>3</sup> が水素原子、テトラヒドロピラニル基

もしくは炭素数2～18の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基である請求項2記載の化合物。

【請求項4】 R<sup>6</sup> が炭素数2～6のアルカノイル基であり、Xが硫黄原子である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 R<sup>1</sup> の炭素数が2～20である請求項4記載の化合物。

【請求項6】 請求項1記載のアントラサイクリン脂溶性誘導体を含んでなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、癌疾患の治療に有効である新規なアントラサイクリン誘導体、並びにこれら新規化合物の製造に有用な中間体、およびこの新規化合物を含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする問題点】 アントラサイクリン系制癌物質としては、アドリアマイシン (米国特許第3, 590, 028) およびダウノマイシン (米国特許第3, 616, 242号) が、代表的な例として挙げられ、化学療法剤として広く臨床的に利用されている。アドリアマイシンおよびダウノマイシンは、比較的広い制癌スペクトルを持ち、臨床治療に用いられているが、その制癌作用は必ずしも十分ではない。また、しばしば白血球や血小板などの減少、蓄積性の心筋障害、脱毛や嘔吐などの重篤な副作用を伴い、臨床適用上、大きな問題となっている。

【0003】 従って、従来より、さらに強い制癌作用を持ち、なおかつ副作用の少ない癌疾患治療薬の開発が望まれている。このために大きく分けて2つの開発の方向性が試みられている。ひとつは、新規なアントラサイクリン系制癌物質の創製であり、例えば、4'-O-テトラヒドロピラニルアドリアマイシン (特公昭56-47194公報)、イダルビシン (Cancer Treat. Rep., 60, 829, (1976))、MX-2 (J. Antibiot., 40, 1058, (1987)) などが挙げられる。また、ふたつめの方向として、近年非常にその重要性が言われるようになってきた薬物送達システムの開発がある。その究極のねらいは、必要な部位 (癌組織部位) だけに、必要な時、必要な量の薬物を送り込むことにあり、薬効が高く、副作用の強い薬物の体内動態を制御しようとするものである。

【0004】 これらの制癌剤の開発の考え方を組合せ、より有用性の高い制癌剤を開発することが重要となってきた。

【0005】 また、従来より多くの誘導体は、その投与の形態を考慮して、水溶性誘導体として提供される場合が多い。例えば、アドリアマイシンの3'位のアミノ基を残すかまたは塩基性を保ったN-置換アミノ基としたのち塩酸塩などの塩としたものや、アドリアマイシンの14位を14-O-ヘミピメレートなどの半エステルとするなどしてナトリウム塩の形で水溶性を保つなどの例が挙げ

50

られる。また高い水溶性を持たない誘導体の例も多いが、無荷電の合成油や植物油などのトリグリセリドを中心とした不活性脂質成分と良く混和するなどの、脂溶性が高いことを特徴とした誘導体の例は、極めて少ない。

【0006】一方、荷電を持つことがなく高い脂溶性を備えた誘導体の場合には、いったん組織へ分布すると水性の体液の流れにすぐ溶け込むことなく、その組織滞留性のために治療効果の増大が期待される。またそれと同時に、水に難溶の脂溶性薬物の場合には投与法の工夫が課題となっていた。

【0007】しかし、今日、制癌剤の作用の選択性が重要視され、また癌患者のQOL改善要求とともに、種々の投与法が考案され、薬物送達システム(DDS)の開発が行われてきている。例えば、リポドールなどの組織滞留性の油成分と共に脂溶性の薬物を肝動注する例(スマンクス; Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 19, 1053, (1983))や、リポソーム(ステルスリポソーム; Biochim. Biophys. Acta, 1066, 29, (1991))やリピッドマイクロソフェアー(またはリピッドエマルジョン)内に大豆油と共に脂溶性の薬物を封入したうえで静注する例などが挙げられるようになってきた。

【0008】

【課題を解決するための手段】

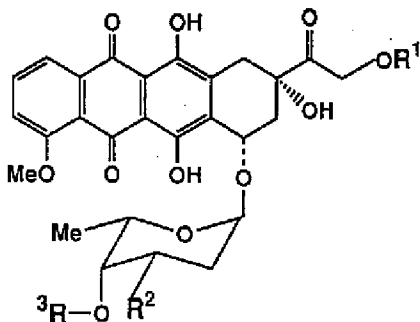
【0009】

【発明の構成】本発明者らは、脂溶性アントラサイクリン誘導体を種々検討し、上記のような油成分としての投与法を適用し、その有効性を引き出すために適した新規なアントラサイクリン誘導体を見だし、本発明を完成するに至った。請求項第1項記載の脂溶性アントラサイクリン誘導体(以下本発明の化合物と言う)は、その脂溶性が高く、リポドールなどの合成油や、綿実油や大豆油などの動植物油と良く混和するかまたは溶解する。その混和または溶解の状態で油成分とともに動注するか、またはリポソームやリピッドマイクロソフェアーなどの薬物キャリアー内に、必要ならば油成分とともに封入したうえで静注することが可能である。

【0010】以下、これらについて詳述する。本発明は、一般式(I)

【0011】

【化5】

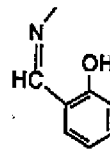


【0012】(I)

[式中、R<sup>1</sup>は炭素数12~24の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基を表し、R<sup>2</sup>は下式(I I)、

【0013】

【化6】

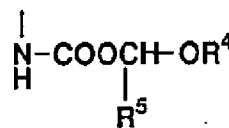


10 【0014】(I I)

式(I I I)

【0015】

【化7】

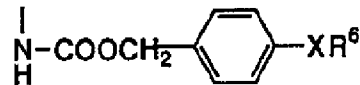


【0016】(I I I)

20 (式(I I I)中、R<sup>4</sup>は炭素数2~24の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基を表し、R<sup>5</sup>は水素原子またはメチル基を表す)または式(I V)

【0017】

【化8】



【0018】(I V)

30 (式(I V)中、R<sup>6</sup>は炭素数2~24の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基を表し、Xは硫黄原子または酸素原子を表す)のいずれかを表し、R<sup>3</sup>は水素原子、テトラヒドロピラニル基もしくは炭素数2~24の直鎖または分枝鎖脂肪酸アシル基を表す]で表されるアントラサイクリン脂溶性誘導体およびその合成中間体を提供する。本脂溶性アントラサイクリンは、それ自体が細胞障害性であるか、または生体内で例えばエステラーゼやリパーゼなどにより代謝を受けて、細胞障害性制癌物質であるアントラサイクリン系物質、例えば、アドリアマイシンや4'-O-テトラヒドロピラニルアドリアマイシンなど40 を生成する脂溶性プロドラッグである。

【0019】従って、アドリアマイシンのアミノ基を、生体内では例えば、エステラーゼやリパーゼなどの作用によりもとのアミノ基へと変換されるプロドラッグとするか、または生体内の通常の体液の液性で容易に加水分解されるシッフ型のプロドラッグとするとともに、さらにはアドリアマイシンの14位の水酸基や4'位の水酸基に脂溶性基をエステル結合などの生分解性基として付与することにより、十分な脂溶性を持った組織滞留性が期待されるアントラサイクリンの誘導体とすることができ

50 る。

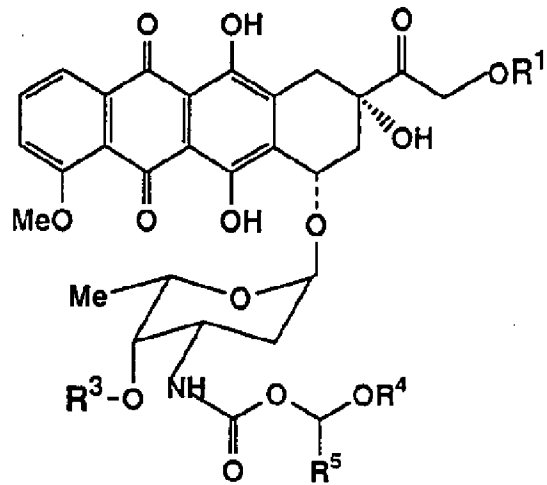
【0020】まず、上記一般式(I)で表される脂溶性アントラサイクリン誘導体の製造法について説明する。本発明の化合物の製造は、従来公知の方法を利用して行えば良いが、例えば以下に示す工程によって提供することができる。4'-O-テトラヒドロピラニルアドリアマイシンなどの4'位の水酸基の水素が置換されているアントラサイクリン系化合物や14位の水酸基がエステル結合化されている14-O-アシル-アドリアマイシンや4'位と14位がともに置換されている誘導体、あるいはまたアドリアマイシンや14-プロモダウノマイシンのアントラサイクリン誘導体の、3'位のアミノ基を脂溶性の高い、かつ無荷電の形のプロドラッグとするためには、まず、芳香族アルデヒド化合物とのシッフ塩基形成が有用である。これらの遊離アミノ基を持つアントラサイクリン誘導体の遊離塩基体を、有機溶媒、好ましくはクロロホルムや塩化メチレンなどの不活性溶媒または必要ならばメタノールやエタノールなどの低級アルコールとの混合溶媒に溶解し、1.0~3.0倍モル量のサリチルアルデヒドを加えて1時間~3日間室温または加熱することによって反応させることができる。反応液を通常

\*

\*【0021】また、次式

【0022】

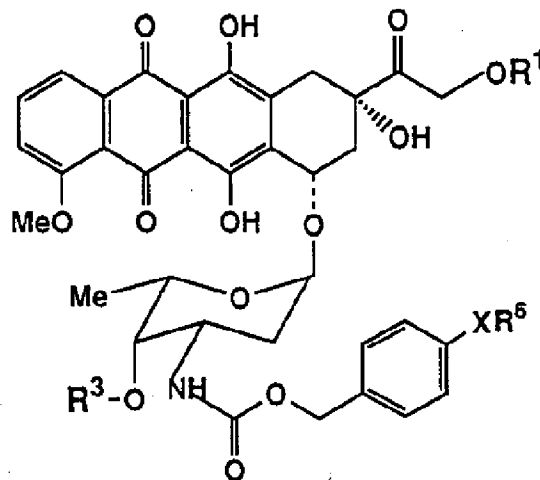
【化9】



【0023】または

【0024】

【化10】



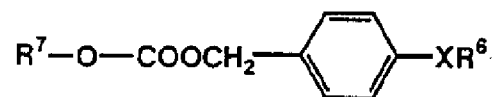
【0025】(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、Xは前記と同じ意味を表す。)で表されるウレタン型と

【0026】4'-O-テトラヒドロピラニルアドリアマイシンなどの4'位の水酸基の水素が置換されているアントラサイクリン系化合物や14位の水酸基がエステル結合されている14-O-アシル-アドリアマイシン、あるいはまた両水酸基がともに上記のように塞がれているか、ともに水酸基のままのアントラサイクリン誘導体などの遊離塩基を有機溶媒、好ましくはクロロホルムや塩化メチレンなどの不活性溶媒または必要ならばメタノールやエタノールなどの低級アルコールとの混合溶媒に

溶解し、その溶液に1.0~3.0倍モル量の次式(V)

【0027】

【化11】



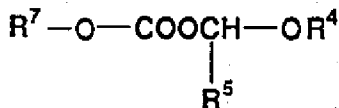
(V)

【0028】もしくは、次式(VI)

【0029】

【化12】

7



(VI)

【0030】 [式(V)または(VI)中、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{X}$ は前記と同じ意味を表す。また $\text{R}^7$ はp-ニトロフェニルなど電子吸引性基がパラ位もしくはオルト位に結合したフェニル基などの活性炭酸エステルを形成するのに必要な基を表す。]の活性炭酸エステル、例えば、p-ニトロフェニルカルボネートなどを加えて、1時間～3日間、室温または加熱することによって反応させることができる。反応液を通常の処理をしたあと、必要に応じてクロマトグラフィーにて単離精製して目的のウレタン誘導体を得る。

【0031】次に、14位の水酸基をアシル化する。例えば、3'位のアミノ基はシッフ型またはウレタン型としてブロックし、また14位には水酸基を持つ場合の上記プロドラッグのアントラサイクリン誘導体をトルエン、塩化メチレンやアセトニトリルなど不活性溶媒中あるいはそれらの混合溶媒中でトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンやピリジンなどの有機塩基の存在下に1.0～4倍モル相当量の炭素数2～24、好ましくは炭素数12～20の直鎖状または分枝状の脂肪酸無水物、脂肪酸ハライドや脂肪酸活性エステルなどの活性体と反応させることにより、14位エステル体とすることができる。

【0032】14位エステル体は、また次のようにしても得られる。14-プロモダウノマイシン臭化水素塩を\*30

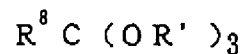
8

\*N,N-ジメチルホルムアミドなど不活性極性溶媒に溶解し、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下、1.0～4倍モル相当量の炭素数2～24好ましくは炭素数12～20の直鎖状または分枝状の脂肪酸を加え、室温もしくは加熱する。また、上記カルボン酸のアルカリ金属塩と反応させることによっても得られる。ついで上記と同様にしてアミノ基を、シッフ型またはウレタン型とすることによって脂溶性のプロドラッグとすることができる。

【0033】また次のようにしても脂溶性誘導体が得られる。上記のように14-プロモダウノマイシン臭化水素塩より14-アシルオキシダウノマイシンとしたあと、塩酸塩や臭化水素塩のままか、あるいは遊離塩基に過剰量の次式

【0034】

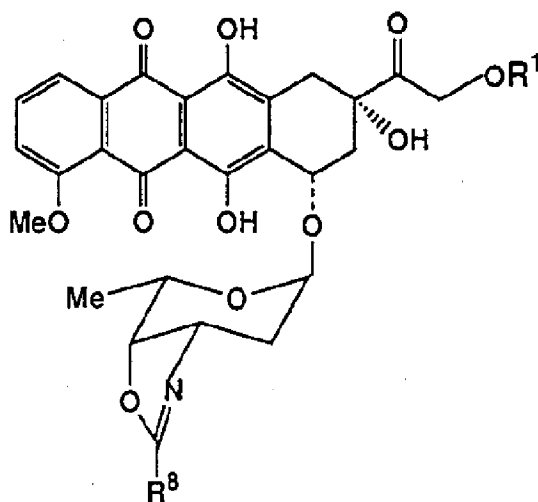
【化13】



【0035】(式中、 $\text{R}^8$ は直鎖または分枝状であってもよい炭素数1～23、好ましくは炭素数1～17のアルキル基またはアルケニル基を表す。また $\text{R}'$ はメチル基あるいはエチル基などの低級アルキル基を表す)で表されるオルトカルボン酸トリエチル(またはオルトカルボン酸トリメチル)を加え、室温もしくは加熱することによって次式

【0036】

【化14】



【0037】(式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^8$ は前記と同じ意味を表す。)で表されるオキサゾリン誘導体をうる。

【0038】ここに得られたオキサゾリン誘導体を、水と良く混和する、例えばイソプロピルアルコールなど低

級アルコールやアセトンなどの有機溶剤の溶液としたあと、塩酸などの酸で処理することによって、4'-O-アシル 14-O-アシル アドリアマイシンなどのアントラサイクリン誘導体の酸の塩とすることができる。さら

にアミノ基は上記と同じようにして、シッフ型またはウレタン型とすることができる。

#### 【0039】

【発明の効果】本発明のアントラサイクリン誘導体は、脂溶性が高く、トリグリセリドなどの植物性中性脂質などと良く混和するかまたは溶解する。本発明の化合物の例およびそれらの脂溶性の度合を逆相高速液体クロマトグラフィーでの保持時間で表すと表1のようになり、その脂溶性の高さが分かる。

【0040】従って、油性製剤とともに投与する時には有用となる。特に、リピオドールなどとともに腫瘍組織支配動脈より動注する場合には、これまでのような水溶性薬物の薬物水溶液と界面活性剤とリピオドールを混ぜるといった複雑な系を用いなくても、単純にリピオドールと本発明物質を混和するだけで同等の薬物送達効果を期待できる。さらに、近年、治療用製剤として用いられるようになってきたリポソームやリピッドエマルジョンまたはリピッドマイクロスフェアさらにはリピッドナノスフェアなどと呼ばれる微粒子性キャリアーに包含させて投与するために適した物性を提供する。

【0041】本発明の脂溶性アントラサイクリン誘導体を含む微粒子性キャリアーの調製は、公知の方法に従えば良い。すなわち、本発明化合物および必要ならば大豆油などの油成分を、界面活性性の膜成分とともに、十分に分散混合することにより得られる。例えば、リポソームの場合、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリンやホスファチジルエタノールアミンなどのリン脂質および必要ならば合成界面活性剤などの膜成分と、本発明化合物をあらかじめ混合し、これを公知の方法(Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467, (1980))に従って調整して、水分散液を得ることができる。かかるリポソームは膜安定化剤としてポリオキシエチレン(POE)結合型の界面活性剤などのほか、コレステロールなどのステロール類、ジアルキルリン酸やステアリンアミンなどの荷電物質、あるいはまたトコフェロールなどの酸化防止剤を含んでいても良い。

【0042】リピッドマイクロスフェアまたはリピッ\*

\*ドエマルジョンなどの場合、ホスファチジルコリンを主成分とする卵黄レシチンなどのリン脂質および必要ならばポリオキシエチレン脂質結合体などの膜成分と、本発明化合物さらには大豆油などの油成分とをあらかじめ混合し、公知の調整方法に従い製造することができる。リピッドナノスフェアや可溶性ミセルやミセルなどの場合、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの合成界面活性剤および必要ならばリン脂質などの界面活性成分と、本発明化合物さらには微量の大豆油などの油成分とをあらかじめ混合し、公知の調整方法に従い製造することができる。

【0043】このようにして製造される微粒子性キャリアーは、たとえば等張化液中に均一に分散させることができ、脂溶性の高い薬物を水溶液として体内に投与することができる。さらには、これらの微粒子が十分に微細であり、透過性の亢進した癌性血管などの炎症性血管を通り、組織へ浸透させることができるならば組織中での薬効を期待できる。

#### 【0044】

#### 20 【試験例】

マウス腺維肉腫(Meth A)に対する抗腫瘍活性

供試動物: BALB/Cマウス; 6週齢; 1群5匹

供試腫瘍: マウス腺維肉腫(Meth A)細胞(1x10<sup>6</sup>個/マウス)、背部皮下移植。

被検物質: 本発明の化合物、大豆油、卵黄レシチン、およびPOE  $\alpha$ ・ $\alpha$ -ジセチル酢酸エステル(特願平6-52181)を公知の方法に従って、例えば、クロロホルム-メタノール(1:1 V/V)に溶解して完全に混合したあと、溶媒を留去し、ついで0.24モルのグリセリン水を加え超音波法にてリピッドナノスフェアを得た。この等張化した薬物を含有する水溶液を被検物質とした。

投与方法: 各被検物質の水溶液の12.5mg/kg THP-ADM力価相当を、腫瘍細胞移植後、5日目と12日目の計2度、静脈内投与した。

結果: 100日間観察。対照(0.24Mグリセリン水)のマウスの生存日数と比較して算定したマウスの延命率(ILS%)を求めた。

供試化合物		延命率(%)	体重変動(day5~25)
化合物	2	>176.2%	1.5g
化合物	6	>176.2	2.1
化合物	8	>45.9	1.2
化合物	11	>101.1	2.1
化合物	12	>68.5	1.2
THP-ADM		>9.4	1.0
0.24Mグリセリン水		0.0	6.1

【0045】以下において参考例および実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

#### 【0046】

#### 【実施例】

## 【0047】参考例1

3'-N-サリチリデン-4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリマイシン [化合物1]

4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリマイシン (THP-ADM) 3g をクロロホルム20mlおよびメタノール20mlに溶解し、サリチルアルデヒド760 $\mu$ lを加えて室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去したあと少量のクロロホルムおよびイソプロピルエーテルを加えて沈澱を得た。この沈澱をろ取して標題化合物1を3.5g得た。

R<sub>F</sub> : 0.87 クロロホルム:メタノール(10:1)

## 【0048】実施例1

14-O-ヘキサデカノイル-3'-N-サリチリデン-4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリマイシン [化合物2]

化合物1 (3.5g) をジクロロメタン50mlに溶解し、無水パルミチン酸2.3gおよび触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加え室温で5.5時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル(10:1)) で精製して標題化合物2を3.5g得た。

R<sub>F</sub> : 0.69 トルエン:酢酸エチル(2:1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> : +296.9° (c=0.009、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 13.94(1H, s), 13.25(1H, s), 8.35(1H, s), 8.02(1H, dd), 7.77(1H, t), 7.38(1H, d), 7.30(1H, m), 7.20(1H, dd), 6.94(1H, d), 6.85(1H, t), 5.64(1H, d), 5.35(1H, bs), 5.32(1H, d), 5.14(1H, d), 4.96(1H, s), 4.61(1H, bd), 4.21(1H, q), 4.07(3H, s), 3.96(1H, m), 3.63(1H, bd), 3.40(1H, m), 3.30(1H, bd), 3.06(1H, d), 2.54(1H, bd), 2.46(1H, t), 2.42(1H, dd), 2.13(1H, dd), 1.42(3H, d), 1.26(m), 0.88(3H, t)

## 【0049】参考例2

$\alpha$ -クロロエチル p-ニトロフェニルカルボネート [化合物3]

p-ニトロフェノール10gをアセトニトリル300mlに溶解しN、N-ジイソプロピルエチルアミン19mlを加え氷冷下で攪拌した。 $\alpha$ -クロロエチル クロロホルム9.3mlを加え室温で3時間攪拌したあと、減圧下で溶媒を留去した。クロロホルムに溶解した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル(100:1)) で精製した。ジエチルエーテル-ヘキサンで再結晶し $\alpha$ -クロロエチル p-ニトロフェニルカルボネート15.95gを得た。

R<sub>F</sub> : 0.61 トルエン:酢酸エチル(50:1)

## 【0050】参考例3

$\alpha$ -アセトキシエチル p-ニトロフェニルカルボネート [化合物4]

化合物3 (2.69g)、酢酸1.7ml、酢酸水銀4.77gおよ

びモレキュラーシーブスAW-300 15gをジクロロメタン20mlおよびジクロロエタン30ml中室温で3日間攪拌し、ついで65℃で8時間攪拌した後ろ過した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル(100:1)) で精製して標題化合物4を2.22g得た。

R<sub>F</sub> : 0.36 トルエン:酢酸エチル(50:1)

## 【0051】参考例4

3'-N-(1-アセトキシエトキシ) カルボニル-4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリマイシン [化合物5]

THP-ADM1gをクロロホルム15mlおよびメタノール15mlに溶解し、化合物4を500mg加えて室温で1晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール(100:1)) で精製して標題化合物5を900mg得た。

R<sub>F</sub> : 0.38 クロロホルム:メタノール(20:1)

## 【0052】実施例2

14-O-ヘキサデカノイル-3'-N-(1-アセトキシエトキシ) カルボニル-4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリマイシン [化合物6]

化合物5 (2.7g) をピリジン50mlに溶解し無水パルミチン酸1.58gおよび触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加え室温で1晩攪拌した。減圧で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル(4:1)) で精製して標題化合物6を1.07g得た。

R<sub>F</sub> : 0.34 トルエン:酢酸エチル(2:1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> : +187.6° (c=0.017、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 13.81(1H, s), 13.04(1H, s), 8.02(1H, dd), 7.78(1H, t), 7.40(1H, d), 6.77(1H, m), 5.52(1H, bs), 5.28(1H, bs), 5.28(1H, d), 5.10(1H, d), 5.03(1H, dd), 4.52(1H, m), 4.12(1H, q), 4.08(3H, s), 4.02(1H, bd), 3.86(1H, bd), 3.48(1H, m), 3.28(1H, d), 2.99(1H, d), 2.46(1H, d), 2.10(1H, bd), 2.02(3H, d), 1.88(1H, bd), 1.42(3H, dd), 1.32(3H, d), 1.26(m), 0.88(3H, t)

## 【0053】参考例5

$\alpha$ -ピバロイルオキシエチル p-ニトロフェニルカルボネートのピバリン酸との混合物 [混合物1]

酸化水銀(黄色)15.16gとピバリン酸71.4gを100℃で6時間攪拌した後イソプロピルアルコール、トルエンで共沸脱水し真空ポンプで1時間乾燥させた。ジクロロエタンおよび $\alpha$ -クロロエチル p-ニトロフェニルカルボネート6.0gを加え80℃で1晩攪拌した後ろ過した。ろ液を濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル(3:1)) で部分精製した。さらにジイソプロピルエーテルに不溶な成分を除いて標題混合物1を得た。

## 【0054】参考例6

3'-N-(1-ピバロイルオキシエトキシ) カルボニル

10

20

30

40

50

—4'—O—テトラヒドロピラニル—アドリアマイシン  
[化合物7]

THP—ADM2gをクロロホルム20mlおよびメタノール20mlに溶解し、混合物1(1.19g)を加え室温で8時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(50:1))で精製して標題化合物7を1.87g得た。

R<sub>F</sub>: 0.76 クロロホルム:メタノール(20:1)

#### 【0055】実施例3

14—O—((Z)—9—オクタデセノイル)—3'-N-(1—ピパロイルオキシエトキシ)カルボニル—4'-O—テトラヒドロピラニル—アドリアマイシン  
[化合物8]

化合物7(1.56g)をジクロロメタン20mlに溶解し無水オレイン酸1.6gおよび触媒量の4—ジメチルアミノピリジンを加え室温で1晩攪拌した。さらに無水オレイン酸1gを加え室温で5時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル(5:1))で精製して標題化合物8を2g得た。

R<sub>F</sub>: 0.48 トルエン:酢酸エチル(2:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +171.8° (c=0.016、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 13.91(1H, s), 13.20(1H, s), 8.01(1H, d), 7.77(1H, t), 7.38(1H, d), 6.73(1H, m), 5.53(1H, bs), 5.35(2H, m), 5.35(1H, s), 5.30(1H, d), 5.11(1H, d), 4.97(1H, dd), 4.51(1H, m), 4.12(1H, m), 4.07(3H, s), 4.02(1H, m), 3.86(1H, bs), 3.49(1H, m), 3.25(1H, d), 2.96(1H, dd), 2.46(1H, t), 2.09(1H, bd), 1.89(1H, bd), 1.42(3H, t), 1.33(3H, t), 1.26(m), 1.15(9H, d), 0.88(3H, t)

#### 【0056】実施例4

14—O—ヘキサデカノイル—3'-N-(1—ピパロイルオキシエトキシ)カルボニル—4'-O—テトラヒドロピラニル—アドリアマイシン [化合物9]

化合物7(1.87g)をジクロロメタン20mlに溶解し無水パルミチン酸1.15gおよび触媒量の4—ジメチルアミノピリジンを加え室温で1晩攪拌した。さらに無水パルミチン酸0.5gを加え室温で10時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル(10:1))で精製して標題化合物9を0.93g得た。

R<sub>F</sub>: 0.48 トルエン:酢酸エチル(2:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +170.9° (c=0.010、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 13.80(1H, s), 13.02(1H, s), 7.92(1H, t), 7.73(1H, t), 7.35(1H, d), 6.72(1H, m), 5.50(1H, bs), 5.29(1H, d), 5.12(1H, d), 5.18(1H, bs), 5.04(1H, m), 4.52(1H, m), 4.13(1H, m), 4.04(3H, s), 4.02(1H, m), 3.86(1H, bs), 3.49(1H, m), 3.13(1H, bd), 2.80(1H, dd), 2.47(1H, d), 2.09(1H, bd), 1.90(1H, m), 1.41(3H, t), 1.35

(3H, d), 1.26(m), 1.14(9H, d), 0.88(3H, t)

#### 【0057】参考例7

α—ヘキサデカノイルオキシエチル p—ニトロフェニルカルボネートのパルミチン酸との混合物 [混合物2]

パルミチン酸39gと酸化水銀(黄色)3.29gを100℃で2時間攪拌した後、トルエンを加え、共沸にて脱水した。これをジクロロエタン100mlに溶解しα—クロロエチル p—ニトロフェニルカルボネート3.5gを加え80℃で1晩攪拌した。反応液をイソプロピルアルコールおよびトルエンを加え溶液としたあと濾過した。ろ液を減圧下で濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル(100:1))で部分精製して標題混合物2を4.14g得た。

R<sub>F</sub>: 0.61 トルエン:酢酸エチル(50:1)

#### 【0058】参考例8

3'-N-(1—ヘキサデカノイルオキシエトキシ)カルボニル—4'-O—テトラヒドロピラニル—アドリアマイシン [化合物10]

THP—ADM2gをクロロホルム30mlおよびメタノール30mlに溶解し、混合物2を1.86g加え室温で1晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(100:1))で精製して標題化合物10を2g得た。

R<sub>F</sub>: 0.55 クロロホルム:メタノール(20:1)

#### 【0059】実施例5

14—O—ヘキサデカノイル—3'-N-(1—ヘキサデカノイルオキシエトキシ)カルボニル—4'-O—テトラヒドロピラニル—アドリアマイシン [化合物11]

化合物10(2g)をピリジン50mlに溶解し無水パルミチン酸1gおよび触媒量の4—ジメチルアミノピリジンを加え室温で1晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル(10:1))で精製して標題化合物11を1g得た。

R<sub>F</sub>: 0.58 トルエン:酢酸エチル(2:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +169.6° (c=0.020、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 13.96(1H, s), 13.26(1H, s), 8.05(1H, d), 7.79(1H, t), 7.39(1H, s), 6.77(1H, m), 5.54(1H, bs), 5.29(1H, bs), 5.30(1H, d), 5.11(1H, dd), 4.97(1H, dd), 4.51(1H, m), 4.12(1H, q), 4.08(3H, s), 4.01(1H, bd), 3.87(1H, bs), 3.48(1H, m), 3.30(1H, d), 3.03(1H, d), 2.46(1H, d), 2.09(1H, bd), 1.90(1H, bd), 1.43(3H, t), 1.34(3H, d), 1.26(m), 0.88(6H, t)

#### 【0060】実施例6

14—O—((Z)—9—オクタデセノイル)—3'-N—サリチリデン—4'-O—テトラヒドロピラニル—アドリアマイシン [化合物12]

化合物10(2.04g)をジクロロメタン25mlに溶解し、無水オレイン酸2.3gおよび触媒量の4—ジメチルアミ

ノピリジンを加え室温で8時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル(8:1)）で精製して標題化合物12を2.3g得た。

R<sub>F</sub> : 0.68 トルエン：酢酸エチル(2:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> : +216.2° (c=0.011、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 13.93(1H, s), 13.22(1H, s), 8.35(1H, s), 8.01(1H, d), 7.77(1H, t), 7.37(1H, d), 7.29(1H, m), 7.19(1H, dd), 6.94(1H, d), 6.85(1H, t), 5.64(1H, d), 5.36(1H, bs), 5.35(2H, m), 5.33(1H, d), 5.14(1H, d), 4.95(1H, s), 4.61(1H, bd), 4.21(1H, q), 4.06(3H, s), 3.97(1H, m), 3.82(1H, s), 3.64(1H, d), 3.41(1H, m), 3.29(1H, dd), 3.03(1H, d), 2.54(1H, dd), 2.47(1H, t), 2.42(1H, d), 2.13(1H, dd), 1.42(3H, d), 1.26(m), 0.88(3H, t)

#### 【0061】参考例9

4-(アセチルチオ)ベンジルオキシ p-ニトロフェニルカルボネート [化合物13]

4-メルカプト安息香酸0.3gをジクロロメタン3mlおよびピリジン1.5mlに溶解し0℃で撹拌しながら塩化アセチル210μlを加えて室温で5時間撹拌した。メタノールを1ml加えた後減圧下で揮発成分を留去した。クロロホルム溶液としたあと、2N塩酸および水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥したあと減圧下で溶媒を留去して4-(アセチルチオ)安息香酸0.31gを得た。(R<sub>F</sub> : 0.53 クロロホルム：メタノール(5:1))

4-(アセチルチオ)安息香酸2.94gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し0℃で撹拌しながらボランメチルスルフィドコンプレックス4.27mlを加え0℃で2.5時間撹拌した。ジエチルエーテルを加えたあと減圧下で溶媒を留去した。再びテトラヒドロフラン30mlに溶解しボランメチルスルフィドコンプレックス4mlを加え0℃で5時間撹拌した。ジエチルエーテルを加えたあと硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下で溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール(50:1)）で精製して4-(アセチルチオ)ベンジルアルコール1.6gを得た。(R<sub>F</sub> : 0.41 クロロホルム：メタノール(20:1))

4-(アセチルチオ)ベンジルアルコール1.6gをピリジン5mlおよびジクロロメタン25mlに溶解しp-ニトロフェニルクロロホルメート1.82gを加え室温で3時間撹拌した。クロロホルムを加えたあと、pH2の酸性水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下にて溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル(20:1)）で精製して標題化合物13を2.7g得た。

R<sub>F</sub> : 0.78 トルエン：酢酸エチル(3:1)

#### 【0062】参考例10

3'-N-(4-(アセチルチオ)ベンジルオキシ)カル

ボニル-4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリアマイシン [化合物14]

THP-ADM2gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し化合物13(1.19g)を加え0℃で4時間撹拌した後減圧下で溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール(100:1)）で精製して標題化合物14を2g得た。

R<sub>F</sub> : 0.71 クロロホルム：メタノール(10:1)

#### 【0063】実施例7

14-O-ヘキサデカノイル-3'-N-(4-(アセチルチオ)ベンジルオキシ)カルボニル-4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリアマイシン [化合物15]

化合物14(1.86g)をジクロロメタンに溶解し無水パルミチン酸1.1gおよび触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えて室温で3.5時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去したあとシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル(5:1)）で精製して標題化合物15を1g得た。

R<sub>F</sub> : 0.4 トルエン：酢酸エチル(2:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> : +186.4° (c=0.010、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 13.77(1H, s), 12.96(1H, s), 7.87(1H, d), 7.67(1H, t), 5.48(1H, bs), 5.28(1H, d), 5.12(1H, d), 5.12(1H, s), 4.98(1H, d), 4.44(1H, bd), 4.13(1H, m), 3.99(3H, s), 3.37(1H, m), 3.09(1H, d), 2.74(1H, d), 2.46(1H, d), 2.33(3H, d), 2.06(1H, dd), 1.34(3H, d), 0.88(3H, t)

#### 【0064】参考例11

α-ブチロイルオキシエチル p-ニトロフェニルカルボネート [化合物16]

酪酸8.8gと酸化水銀(黄色)2.16gを100℃で2時間半撹拌した後トルエンを加えて共沸脱水した。これをジクロロエタン50mlに溶解しα-クロロエチルp-ニトロフェニルカルボネート2.69gを加え80℃で1晩撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル(100:1)）で精製して標題化合物16を3g得た。

R<sub>F</sub> : 0.57 トルエン：酢酸エチル(50:1)

#### 【0065】実施例8

14-O-ヘキサデカノイル-3'-N-(1-ブチロイルオキシエトキシ)カルボニル-4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリアマイシン [化合物17]

THP-ADM3gをクロロホルム20mlおよびメタノール20mlに溶解し、化合物16(2.3g)を加えて室温で1晩撹拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加えた後ろ過し沈殿物4gを得た。沈殿物3.8gをジクロロメタン20mlに溶解したあと無水パルミチン酸3.48gおよび触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えて室温で1晩撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル(5:1)）で精製して標題化合物17を3.4g得た。

R<sub>F</sub>: 0.50 トルエン:酢酸エチル (2:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +266.98° (c=0.007、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.93(1H, s), 13.22(1H, s), 8.03(1H, d), 7.78(1H, t), 7.39(1H, d), 6.77(1H, m), 5.53(1H, s), 5.30(1H, dd), 5.28(1H, s), 5.11(1H, dd), 4.99(1H, dd), 4.51(1H, m), 4.12(1H, m), 4.08(3H, s), 4.01(1H, bd), 3.87(1H, bd), 3.49(1H, m), 3.27(1H, d), 2.99(1H, d), 2.46(1H, t), 2.10(1H, bd), 1.88(1H, dd), 1.43(3H, t), 1.34(3H, d), 1.25(m), 0.90(3H, t), 0.87(3H, t)

#### 【0066】参考例12

α-ヘキサノイルオキシエチル p-ニトロフェニルカルボネート [化合物18]

カプロン酸11.6gと酸化水銀(黄色)2.16gを100℃で3時間半攪拌した後トルエンを加えたあと共沸脱水した。これをジクロロエタン50mlに溶解しα-クロロエチル p-ニトロフェニルカルボネート2.69gを加え80℃で1晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル(200:1))で精製して標題化合物18を2g得た。

R<sub>F</sub>: 0.45 トルエン:酢酸エチル (50:1)

#### 【0067】実施例9

14-O-ヘキサデカノイル-3'-N-(1-ヘキサノイルオキシエトキシ)カルボニル-4'-O-テトラヒドロピラニル-アドリマイシン [化合物19]

THP-ADM2.5gをクロロホルム20mlおよびメタノール20mlに溶解し化合物18(2g)を加えて室温で1晩攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加えた後ろ過し沈殿3.3gを得た。沈殿3gをジクロロメタン20mlに溶解し、無水パルミチン酸2.69gおよび触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えて室温で1晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル(5:1))で精製して標題化合物19を2.75g得た。

R<sub>F</sub>: 0.50 トルエン:酢酸エチル (2:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +263.01° (c=0.013、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.94(1H, s), 13.23(1H, s), 8.03(1H, dd), 7.78(1H, t), 7.39(1H, d), 6.76(1H, m), 5.53(1H, bs), 5.28(1H, bs), 5.30(1H, dd), 5.11(1H, d), 4.98(3H, s), 4.52(1H, bs), 4.12(1H, m), 4.08(3H, s), 4.01(1H, bd), 3.87(1H, bd), 3.47(1H, m), 3.28(1H, d), 3.01(1H, d), 2.46(1H, d), 2.10(1H, bd), 1.89(1H, dd), 1.43(3H, t), 1.34(3H, d), 0.87(6H, t)

#### 【0068】実施例10

14-O-ヘキサデカノイル-アドリマイシン臭化水素塩 [化合物20]

14-ブロモダウノマイシン臭化水素塩5gをN,N-ジメチルホルムアミド120mlに溶解し、パルミチン酸1.86gを加えて0℃にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.27mlを加え、室温にて5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え赤色沈殿を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(15:1))にて精製して目的化合物を得た。さらにこれをトルエンに溶解したあとジイソプロピルエーテルにより析出させて標題化合物20を赤色沈殿として2.78g得た。

R<sub>F</sub>: 0.55 クロロホルム:メタノール:水 (30:8:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +64.2° (c=0.01、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD=2:1) δ ppm: 8.03(1H, d), 7.84(1H, t), 7.50(1H, d), 5.53(1H, s), 5.33(1H, d), 5.22(1H, s), 5.17(1H, d), 4.25(1H, q), 4.09(3H, s), 3.79(1H, s), 3.56(1H, m), 3.04(1H, d), 2.47(2H, t), 1.69(2H, m), 1.47(24H, s), 1.34(3H, d), 0.88(3H, t)。

#### 【0069】実施例11

14-O-ヘキサデカノイル-3'-N-サリチリデン-アドリマイシン [化合物21]

14-ブロモダウノマイシン臭化水素塩3gのN,N-ジメチルホルムアミド100ml溶液にパルミチン酸1.12gを加え0℃で攪拌した。ここに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.76mlを加え室温で4時間攪拌した。さらに、サリチルアルデヒド0.47mlおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.76mlを加え0℃で2時間攪拌した。酢酸エチルを加えたあと水洗、乾燥後、減圧下で揮発成分を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル(5:2))で精製して14-O-ヘキサデカノイル-3'-サリチリデンアミノ-アドリマイシン [化合物21]を875mg得た。

R<sub>F</sub>: 0.55 クロロホルム:メタノール (20:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +270.39° (c=0.013、クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.95(1H, s), 13.21(1H, bs), 8.39(1H, s), 8.01(1H, d), 7.77(1H, t), 7.38(1H, d), 7.30(1H, m), 7.20(1H, d), 6.93(1H, d), 6.84(1H, t), 5.62(1H, d), 5.35(1H, bs), 5.34(1H, d), 5.14(1H, d), 4.23(1H, q), 4.06(3H, s), 3.75(1H, bs), 3.64(1H, d), 3.29(1H, d), 3.01(1H, d), 2.54(1H, bd), 2.47(2H, t), 2.33(1H, m), 2.15(1H, dd), 1.41(3H, d), 1.26(m), 0.88(3H, t)

#### 【0070】実施例12

2-プロピル-(3'-デオミノ-4'-デオキシ-14-O-ヘキサデカノイルアドリマイシン)-[3', 4'-d]-2-オキサゾリン [化合物22]

14- $\alpha$ -ヘキサデカノイルアドリアマイシン臭化水素塩〔化合物20〕625mgをオルト酪酸メチル7mlに溶解し、100℃にて3時間加熱還流した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル(1:2)）で精製して標題化合物22を377mg得た。

R<sub>F</sub> : 0.25 トルエン：酢酸エチル (3:2)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 13.79 (1H, d)、13.20 (1H, d)、8.00 (1H, d)、7.75 (1H, t)、7.37 (1H, d)、5.37 (1H, dd)、5.30 (1H, s)、5.12 (1H, d)、5.02 (1H, d)、4.41 (1H, dd)、4.35 (1H, br d)、4.07 (3H, s)、3.99 (1H, q)、3.24 (1H, d)、2.96 (1H, d)、2.65 (1H, d)、2.46 (2H, t)、2.31 (2H, t)、2.05 (1H, dd)、1.34 (3H, d)、1.26 (24H, s)、1.03 (3H, t)、0.88 (3H, t)。

#### 【0071】実施例13

4'- $\alpha$ -ブチロイル-14- $\alpha$ -ヘキサデカノイルアドリアマイシン塩酸塩〔化合物23〕

2-プロピル-（3'-デアミノ-4'-デオキシ-14- $\alpha$ -ヘキサデカノイルアドリアマイシン）-[3', 4'-d]-2-オキサゾリン〔化合物22〕376mgをアセトン28mlに溶解し、1N塩酸0.84mlを加えて室温にて4時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去したのちクロロホルムにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮して標題化合物23を定量的に得た。

R<sub>F</sub> : 0.43 クロロホルム：メタノール (15:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 5.48 (1H, s)、5.29 (1H, d)、4.19 (1H, br d)、3.92 (3H, s)、3.61 (1H, m)、3.13 (1H, d)、2.82 (1H, d)、2.45 (4H, t)、2.04 (2H, m)、1.64 (4H, m)、1.26 (24H, s)、1.12 (3H, d)、0.88 (6H, t)。

#### 【0072】実施例14

4'- $\alpha$ -ブチロイル-14- $\alpha$ -ヘキサデカノイル-3'-N-（1-ヘキサノイルオキシエトキシ）カルボニルアドリアマイシン〔化合物24〕

4'- $\alpha$ -ブチロイル-14- $\alpha$ -ヘキサデカノイルアドリアマイシン塩酸塩〔化合物23〕398mgをN,N-ジメチルホルムアミド8mlに溶解し、 $\alpha$ -ヘキサノイルオキシエチル p-ニトロフェニルカルボネート189mgを加え、0℃にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン120 $\mu$ lを加え、室温にて5時間撹拌した。反応終了後酢酸エチルにて抽出し、水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル(10:1)）にて精製して標題

化合物24を355mg得た。

R<sub>F</sub> : 0.68 トルエン：酢酸エチル (3:2)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 13.91 (1H, d)、13.12 (1H, d)、7.99 (1H, d)、7.77 (1H, t)、7.38 (1H, d)、6.78 (1H, m)、5.55 (1H, s)、5.24 (1H, s)、5.20 (1H, s)、5.09 (2H, d)、5.31 (2H, d)、4.66 (2H, d)、4.77 (2H, d)、4.25 (1H, q)、4.07 (3H, s)、3.22 (2H, d)、2.90 (2H, d)、2.48-2.19 (6H, m)、2.12 (1H, m)、1.86 (2H, m)、1.73-1.51 (6H, m)、1.39 (3H, 2d)、1.26 (28H, s)、1.19 (3H, d)、1.02-0.79 (9H, 4t)。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> : +198.0° (c=0.01、クロロホルム)

#### 【0073】実施例15

14- $\alpha$ -ヘキサデカノイル-3'-N-（1-ヘキサデカノイルオキシエトキシ）カルボニルアドリアマイシン〔化合物25〕

14-プロモダウノマイシン臭化水素塩4gをN,N-ジメチルホルムアミド150mlに溶解し、パルミチン酸1.49gを加えて0℃にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.01mlを加え、室温にて3時間撹拌した。薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認したのち、反応液を0℃まで冷却し $\alpha$ -ヘキサデカノイルオキシエチル p-ニトロフェニルカルボネート2.70g及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.01mlを加え0℃にて一晩撹拌した。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル(3:1)）にて精製して標題化合物25を1.98g得た。

R<sub>F</sub> : 0.47 トルエン：酢酸エチル (3:2)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 13.79 (1H, s)、13.18 (1H, s)、8.00 (1H, d)、7.77 (1H, t)、7.37 (1H, d)、6.75 (1H, m)、5.49 (1H, br d)、5.32 (1H, 2d)、5.26 (1H, s)、5.15 (1H, 2d)、5.07 (1H, 2d)、4.19 (1H, q)、4.06 (3H, s)、3.86 (1H, m)、3.25 (1H, d)、2.96 (1H, d)、2.46 (2H, t)、1.41 (3H, 2d)、1.32 (3H, 2d)、1.26 (48H, s)、0.88 (3H, t)。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> : +177.0° (c=0.01、クロロホルム)

#### 【0074】

【表1】HPLC条件 移動相：メタノール：水 (95:5) カラム：YMC-A403 (Ph) 4.6 $\times$ 250mm 流速：1ml/min 検出基：UV 260nm

#### 【0075】

表 1

	3' -位 ; R <sup>2</sup>	1,4位 ; R <sup>1</sup>	4' -位 ; R <sup>3</sup>	リテンション タイム(min)
参考例		H	H	3.98
参考例 (化合物 1)		H		4.65
化合物 2				6.31
化合物 6				5.49
化合物 8				5.83
化合物 9				5.70
化合物 11				7.13

【0076】

【表2】

表 1 (続き)

	3' 一位 ; R <sup>2</sup>	14 位 ; R <sup>1</sup>	4' 一位 ; R <sup>3</sup>	リテンション タイム(min)
化合物 12				6.52
化合物 15				6.08
化合物 17				5.59
化合物 19				5.85
化合物 21				5.57
化合物 24				5.63
化合物 25				6.07

フロントページの続き

(72) 尧明者 畔高 政行

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 中林 暁

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内